

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 423, cod (L01XK52): DCI COMBINAȚII (NIRAPARIBUM + ABIRATERONUM)

I. Indicații: Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Combinatia Niraparibum + Abirateronum în asociere cu prednison sau prednisolon este indicată în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) și mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice), care nu au indicație clinică de chimioterapie.

II. Criterii de includere:

- Pacienți adulți diagnosticați cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC), care nu au indicație clinică de chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei sau a unui agent hormonal nou (altul decât abirateronum) în setting de mHSPC
- Pacienți adulți diagnosticați cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) și tratament de scurtă durată (până la 4 luni) cu ADT și abirateronum în asociere cu prednison sau prednisolon, la care au fost identificate mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice)
- Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
- Orhiectomie anterioară sau terapie continuă de deprivare androgenică și nivel de castrare al testosteronului seric (<50 ng/dl sau <1,7 nmol/l)
- Progresie mCRPC, definită astfel:
 - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST)
- Mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice) utilizând o metodă de testare validată
- ECOG 0-2

III. Criterii de excludere:

- Absența mutațiilor germinale și/sau somatice BRCA ½
- Insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)
- Combinatia Niraparibum + Abirateronum în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicată pentru administrare concomitentă cu Ra-223
- Antecedente personale sau diagnostic actual de sindrom mielodisplazic (MDS)/leucemie mieloidă acută (LAM)
- Pacienți cu boală cardiacă semnificativă clinic, evidențiată prin infarct miocardic, evenimente trombotice arteriale și venoase în ultimele șase luni, angină pectorală severă sau instabilă sau insuficiență cardiacă de clasa NYHA II până la IV sau valori ale fracției de ejeție cardiacă < 50%.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Doze si mod de administrare:

Doza recomandată de inițiere a terapiei cu Niraparibum + Abirateronum este 200 mg/1000 mg (două comprimate de niraparib 100 mg/abirateronă acetat 500 mg), administrată ca doză unică zilnică, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie administrate ca doză unică, o dată pe zi.

Niraparibum + Abirateronum trebuie administrat în condiții de repaus alimentar, cu cel puțin 1 oră înainte de sau la 2 ore după masă. Pentru absorbția optimă, comprimatele de Niraparibum + Abirateronum trebuie înghițite întregi, cu apă, nu trebuie sparte, sfărâmate sau mestecate.

În caz de reducere a dozei este disponibil comprimatul de 50 mg/500 mg.

Niraparibum + Abirateronum se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon.

Dacă este omisă o doză, fie de Niraparibum + Abirateronum, fie de prednison sau prednisolon, aceasta trebuie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, cu revenire la schema normală de administrare în ziua următoare. Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

V. Modificările dozei:

Ajustări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Reacții adverse non-hematologice

Pentru pacienții care dezvoltă reacții adverse non-hematologice de grad ≥ 3 , trebuie întrerupt tratamentul și instituită o abordare medicală corespunzătoare.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum nu trebuie reinițiat până când simptomele de toxicitate nu sunt rezolvate până la gradul 1 sau până la nivelul de la momentul inițial.

Reacții adverse hematologice

Pentru pacienții care dezvoltă reacții adverse de grad ≥ 3 sau toxicitate hematologică intolerabilă, tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie mai degrabă oprit decât întrerupt și trebuie luată în considerare o abordare de susținere.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit definitiv dacă toxicitatea hematologică nu a revenit la niveluri acceptabile în primele 28 de zile de la întreruperea administrării dozei.

Tratamentul ulterior cu Niraparibum + Abirateronum se poate relua numai atunci când toxicitatea cauzată de trombocitopenie și neutropenie este ameliorată până la gradul 1 sau rezolvată până la nivelul de la momentul inițial.

Tratamentul poate fi reluat cu Niraparibum + Abirateronum într-o concentrație mai mică 50mg/500mg (2comprimate).

În cazul anemiei de grad ≥ 3 , trebuie întrerupt tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum și adoptată o abordare de susținere până la recuperarea până la grad ≤ 2 . Dacă anemia persistă, pe baza raționamentului clinic, trebuie luată în considerare reducerea dozei (două comprimate de 50mg/500mg).

Hepatotoxicitate

Pentru pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate de grad ≥ 3 [creșteri ale valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) de peste cinci ori limita superioară a valorilor normale (LSN)], tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie întrerupt și funcția hepatică atent monitorizată.

Tratamentul poate fi reinițiat numai după revenirea valorilor funcției hepatice la valorile inițiale ale pacientului și cu o valoare redusă a dozei, un comprimat de Niraparibum + Abirateronum în concentrație standard (echivalent cu niraparib 100 mg/abirateronă acetat 500 mg).

La pacienții la care tratamentul a fost reinițiat, valorile serice ale transaminazelor trebuie monitorizate la interval de cel puțin două săptămâni timp de trei luni și ulterior lunar.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit dacă apare hepatotoxicitate la doza redusă de 100 mg/500 mg zilnic (1 comprimat).

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit definitiv dacă pacientul dezvoltă hepatotoxicitate severă (valori serice ale ALT sau AST de 20 de ori peste LSN) în timpul tratamentului.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum se oprește definitiv la pacienții care dezvoltă o creștere concomitentă a valorii serice a ALT de peste 3 ori LSN și a bilirubinemiei de peste 2 ori LSN, în absența obstrucției biliare sau a altor cauze responsabile de creșterea concomitentă.

Monitorizare recomandată

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, săptămânal în prima lună, la interval de două săptămâni în următoarele două luni, urmată de monitorizare lunară în primul an și apoi la interval de două luni pentru restul tratamentului, pentru a monitoriza modificările semnificative clinic oricărui parametru hematologic.

Valorile serice ale aminotransferazei și bilirubinemiei totale trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și ulterior lunar în primul an, iar ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului.

După întreruperea dozei, când se începe administrarea dozei cu concentrație mai mică (două comprimate), funcția hepatică trebuie monitorizată la interval de două săptămâni, timp de șase săptămâni, din cauza riscului de expunere crescută la abirateronă, înainte de a reveni la monitorizarea regulată.

Potasemia trebuie monitorizată lunar în primul an și ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului.

Tensiunea arterială trebuie monitorizată săptămânal în primele două luni, lunar în primul an și ulterior la interval de două luni pe durata tratamentului.

La pacienții cu hipopotasemie preexistentă sau care dezvoltă hipopotasemie în timpul tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum, se ia în considerare menținerea potasemiei la valori $\geq 4,0$ mM.

Atenționări și precauții speciale

Reacții adverse hematologice

La pacienții cărora li s-a administrat Niraparibum + Abirateronum au fost raportate reacții adverse hematologice (trombocitopenie, anemie, neutropenie).

Se recomandă efectuarea săptămânală a hemoleucogramei complete în timpul primei luni de tratament, la interval de două săptămâni în următoarele două luni, urmată de monitorizarea lunară în primul an și ulterior lunar pentru perioada de tratament rămasă, pentru monitorizarea modificărilor clinice semnificative ale oricărui parametru hematologic pe parcursul

tratamentului. Pe baza valorilor de laborator individuale, poate fi necesară monitorizarea săptămânală în timpul celei de-a doua luni.

Dacă pacientul dezvoltă toxicitate hematologică persistentă severă, inclusiv pancitopenie, care nu dispare în interval de 28 de zile de la întreruperea tratamentului, administrarea Niraparibum + Abirateronum trebuie oprită.

Din cauza riscului de trombocitopenie, alte medicamentele despre care este cunoscut faptul că scad numărul de trombocite trebuie utilizate cu precauție la pacienții cărora li se administrează Niraparibum + Abirateronum.

Hipertensiune arterială

Niraparibum + Abirateronum poate provoca hipertensiune arterială, iar hipertensiunea arterială preexistentă trebuie menținută sub control în mod adecvat înainte de inițierea tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum.

Tensiunea arterială trebuie monitorizată cel puțin săptămânal în primele două luni, ulterior lunar în primul an și apoi la interval de două luni pe parcursul tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum.

Hipopotasemie, retenție de lichide și reacții cardiovasculare cauzate de excesul de mineralocorticoizi

Niraparibum + Abirateronum poate cauza hipopotasemie și retenție de lichide, ca urmare a concentrației crescute de mineralocorticoizi ce rezultă din inhibarea CYP17. Administrarea concomitentă de corticosteroizi inhibă secreția hormonului adrenocorticotropic (ACTH), determinând reducerea incidenței și severității acestor reacții adverse.

Este necesară prudență în tratamentul pacienților ale căror afecțiuni medicale preexistente pot fi compromise de hipopotasemie (de exemplu, pacienții tratați cu glicozide cardiace) sau de retenția de lichide (de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă, angină pectorală severă sau instabilă, infarct miocardic recent sau aritmie ventriculară și cei cu insuficiență renală severă). La pacienții care prezintă hipopotasemie asociată cu tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum s-a observat prelungirea intervalului QT. Hipopotasemia și retenția de lichide trebuie corectate și ținute sub control.

Înainte de a trata pacienții care au risc major de insuficiență cardiacă congestivă (de exemplu, antecedente de insuficiență cardiacă sau evenimente cardiace, cum sunt afecțiunile cardiace ischemice), insuficiența cardiacă trebuie tratată și funcția cardiacă optimizată. Retenția de lichide (creșterea greutatei corporale, edeme periferice) dar și semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive trebuie monitorizate la interval de două săptămâni timp de trei luni și ulterior lunar, iar eventualele anomalii trebuie corectate.

Niraparibum + Abirateronum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară.

Gestionarea factorilor de risc cardiac (inclusiv hipertensiune arterială, dislipidemie și diabet zaharat) trebuie optimizată la pacienții cărora li se administrează Niraparibum + Abirateronum și acești pacienți trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de boală cardiacă. Abiraterona acetat, o componentă a Niraparibum + Abirateronum, determină creșterea concentrațiilor plasmatice de mineralocorticoizi și induce un risc de apariție a evenimentelor cardiovasculare. Excesul de mineralocorticoizi poate cauza hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide.

Expunerea anterioară la terapia de deprivare androgenică (ADT), precum și vârsta înaintată sunt riscuri suplimentare de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

Dacă apare o scădere semnificativă clinic a funcției cardiace, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu Niraparibum + Abirateronum.

Embolie pulmonară (EP)

În studiul MAGNITUDE, cazuri de EP au fost raportate cu o frecvență mai mare la pacienții tratați cu Niraparibum + Abirateronum, comparativ cu grupul control.

Pacienții cu antecedente de EP sau tromboză venoasă pot prezenta un risc mai mare de recurență a EP.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de EP.

În cazul în care apar caracteristici clinice de EP, pacienții trebuie evaluați prompt, după care trebuie instituit tratamentul adecvat.

Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică

Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții cu valori serice ale ALT sau AST crescute > 20 X LSN.

Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții care dezvoltă o creștere concomitentă a valorii serice a ALT de > 3 ori LSN și bilirubinemie totală de > 2 ori LSN, în absența obstrucției biliare sau a altor cauze responsabile de creșterea concomitentă.

Tratamentul cu Niraparibum + Abirateronum trebuie oprit definitiv dacă pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (valori serice ale de ALT sau AST de 20 de ori peste LSN) oricând pe durata tratamentului.

Intoleranță la lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Femei gravide sau care pot rămâne gravide

Femeile gravide sau care pot rămâne gravide trebuie să poarte mănuși atunci când manipulează comprimatele. Medicatia nu este destinată utilizării la femei.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, deși trebuie efectuată o monitorizare atentă a evenimentelor legate de siguranță în cazurile de insuficiență renală moderată, din cauza potențialului de expunere crescută la niraparib.

Nu există date referitoare la utilizarea Niraparibum + Abirateronum la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal care fac hemodializă, Niraparibum + Abirateronum poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție din punct de vedere al funcției renale și evenimentelor adverse.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă (clasa Child-Pugh A).

Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea dozelor repetate de Niraparibum + Abirateronum, atunci când sunt administrate la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa Child-Pugh B sau C). Nu se pot da informații cu privire la ajustarea dozei.

Utilizarea Niraparibum + Abirateronum trebuie evaluată cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, la care beneficiile trebuie să depășească în mod clar riscurile posibile. Niraparibum + Abirateronum este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”